

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik B
(Schwerpunkt: Kardiologie; Direktor: Prof. Dr. F. Loogen)
der Universität Düsseldorf

Elektrophysiologische Befunde und Langzeitbeobachtung
bei Patienten mit Synkopen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hsiao-Lin Yeh, G. Breithardt, L. Seipel, M. Borggrefe und F. Loogen

1981

1982



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent

gez.: Priv.-Doz. Dr. Breithard

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Lemburg

Zusammenfassung

92 Patienten (mittleres Alter $54 \pm 14,7$ Jahre, 54 männlich) mit ungeklärten Synkopen wurden mittels Langzeit- und Belastungs-EKG und His-Bündel-Elektrographie (hochfrequente und programmierte Vorhoffstimulation) untersucht. In 43 Fällen ergab sich aufgrund aller Befunde die Diagnose einer Sinusknotendysfunktion, in 32 Fällen die von atrio- und/oder intraventrikulären Blockierungen, bei 6 Patienten fand sich idiopathisches Vorhofflimmern und 8 Patienten hatten anamnestisch ventrikuläre Tachykardien gehabt. 48 Patienten erhielten einen Schrittmacher (SM) (mittleres Alter $58 \pm 12,9$ Jahre), 44 Patienten wurden ohne SM entlassen (mittleres Alter $49 \pm 15,6$ Jahre).

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug $56 \pm 17,1$ Monate. 13 Patienten verstarben, davon 9 Patienten an Herzinsuffizienz, ein Patient starb plötzlich, während 3 Patienten an nicht-kardialen Ursache verstarben. Sieben gingen der Nachbeobachtung verloren. 54 Patienten hatten keine Synkopen mehr, während in 18 Fällen weiterhin Synkopen auftraten. 14 Patienten ohne SM und 4 Patienten mit SM hatten weiterhin Synkopen. Die kardiale Mortalität betrug 18,8% (SM) bzw. 2,3% (ohne SM). Der einzige akute Herztodesfall wurde bei einem Patienten mit SM beobachtet.

Die Befunde ergeben, daß Patienten mit Synkopen bei gezielter Indikationsstellung die Symptomatik durch Implantation eines SM verbessert werden kann. Dagegen hängt die Prognose trotz SM-Therapie wesentlich vom Ausmaß der zugrundeliegenden Herzerkrankung ab.

Als Ursache von Synkopen kommen unter anderem bradykarde und tachykarde Herzrhythmusstörungen in Frage. Die genaue diagnostische Klärung von Synkopen hat besonders seit der Anwendung künstlicher Herzschrittmacher und Verbesserung medikamentöser Maßnahmen zunehmende Bedeutung erlangt. Der Wert der Schrittmachertherapie bei Patienten mit Synkopen als Folge einer höhergradigen AV-Blockierung ist unbestritten (1). Der Krankheitsverlauf bei Patienten mit einmaligen oder rezidivierenden Synkopen, bei denen zunächst keine offensichtliche bradykarde Arrhythmie als Ursache dokumentiert werden konnte, ist dagegen weniger unbekannt. Zweck der vorliegenden Untersuchung war es daher, Patienten nachzubeobachten, bei denen zwischen 1974 und 1977 eine klinisch-elektrophysiologische Untersuchung zur weiteren Klärung von Synkopen erfolgt war.

Patienten und Methodik

92 Patienten (mittleres Alter $54 \pm 14,7$ Jahre, 54 Männer, 38 Frauen) mit anamnestisch angegebenen Synkopen wurden nach Ausschluß einer vaskulären, neurologischen oder metabolischen Genese weiter untersucht. Unter Synkope wurde ein plötzlicher und vorübergehender Bewußtseinsverlust verstanden. Sofern die üblichen klinischen Untersuchungen einschließlich Karotisdruckversuch und das Ruhe-EKG keine Erklärung für die Ursache der Synkopen ergaben, erfolgten zusätzlich ein Langzeit- und Belastung-EKG. Patienten, bei denen bereits im Ruhe-EKG ein höhergradiger AV-Block dokumentiert werden konnte oder bei denen komplexe ventrikuläre Arrhythmien im Langzeit-EKG registriert wurden, wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Zur weiteren Klärung wurde bei allen Fällen nach entsprechender Aufklärung und Erteilung des schriftlichen Einverständnisses eine klinisch-elektrophysiologische Untersuchung (His-Bündel-Elektrographie) durchgeführt.

Einzelheiten der Registrier- und Stimulationstechnik sind schon an anderer Stelle ausführlich beschrieben worden (2). Folgende Parameter wurden gemessen bzw. errechnet: Spontane Periodendauer (A-A), gemittelt über zehn konsekutive Schläge; maximale Sinusknotenerholungszeit (SNRT); maximale frequenzkorrigierte Sinusknotenerholungszeit nach Narula (3) (CSNRT = $SNRT - AA$). Die sogenannte sinu-atriale Leitungszeit (SACT) wurde mit Hilfe der programmierten atrialen Einzelstimulation bestimmt (4, 5). Außerdem wurden Leitungszeiten vom hohen zum basalen rechten Vorhof (HRA-A), vom basalen Vorhof zum His'schen Bündel (A-H), vom His-Bündel-Potential bis zur frühesten Ventrikelerregung im His-Bündel-Elektrogramm oder einer Ableitung im Oberflächenelektrokardiogramm (H-V) gemessen. Die hochfrequente Vorhof-

stimulation zur Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit und der antegraden Leitungszeit (A-H, H-V) erfolgte, falls möglich, mit Stimulationsfrequenzen von 60 bis 200/min in Stufen von 20 Schlägen/min. Die Dauer der Stimulation betrug auf jeder Frequenzstufe 30 sec, die Pausen zwischen den Stimulationen 15 sec. Zusätzlich wurden folgende Parameter aus den zur Verfügung stehenden EKG-Registrierungen ermittelt: Minimale Herzfrequenz (falls unter 60/min.); Länge spontaner Pausen; Länge der Sinusknotenerholungszeit nach spontanem Sistieren einer Vorhoftachyarrhythmie (sogenannte spontane Sinusknotenerholungszeit).

Aufgrund der beobachteten Rhythmusstörungen wurden die Patienten in die folgenden Gruppen geteilt:

1. Sinusknotendysfunktion: intermittierende oder permanente Sinusbradykardie, SA-Block, spontaner Sinusknoten-Stillstand, Bradykardie-Tachykardie-Syndrom;
2. Atrio-ventrikuläre Leitungsstörungen ersten bis dritten Grades;
3. Intraventrikuläre Leitungsstörungen;
4. Supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen;
5. Ventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen;
6. Sonstige.

Die Indikation zur Implantation eines Schrittmachers wurde unter Berücksichtigung des gesamten klinischen Bildes dann gestellt, wenn aufgrund der elektrokardiographischen und/oder klinisch-elektrophysiologischen Befunde eine ausreichende Erklärung für die berichteten Synkopen ermittelt werden konnte. Eine streng schematisierte Indikationsstellung war insbesondere in Grenzfällen nicht möglich. Die Patienten wurden nach Entlassung in größeren Abständen ambulant untersucht. Als Abschluß der Nachbeobachtung wurde allen Patienten und den Hausärzten ein ausführlicher Fragebogen zugeschickt.

Alle Daten wurden unter Berücksichtigung des Datenschutzes EDV-gerecht erfaßt. Die Verarbeitung der Daten erfolgte mit Hilfe des SPSS-Programms (Statistical Package for the Social Sciences, Version 7) auf der Großrechenanlage TR 445 (Telefunken) des Rechenzentrums der Universität Düsseldorf. Die Berechnung von Überlebenskurven erfolgte mit Hilfe des BMDP-Programmes 1L des Department of Biomathematics, University of California,

Los Angeles, U.S.A. (CA 90024). Die statistischen Wahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe des Mantel-Cox und des Breslow Testes berechnet. Der Breslow Test eignet sich vor allem für den Vergleich der Überlebensrate während der früheren Beobachtungsphase, während der Mantel-Cox Test mehr für spätere Beobachtungen mit kleinen Patientenzahlen geeignet ist.

Ergebnisse

Klinische und elektrophysiologische Befunde

Bei 43 Patienten lag aufgrund der klinischen Befunde eine Sinusknotendysfunktion, bei 32 Patienten eine atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Erregungsleitungsstörung vor. Ferner fanden sich bei sechs Patienten intermittierendes Vorhofflimmern und bei einem Patienten supraventrikuläre Tachykardien (Tabelle 1). In acht Fällen bestanden ventrikuläre Tachykardien (in drei Fällen kombiniert mit einer Sinusknotendysfunktion) und in zwei Fällen waren lediglich ventrikuläre Extrasystolen dokumentiert wurden. 20 Patienten litten an einer koronaren Herzkrankheit (Angina pectoris n=14, Zustand nach Infarkt n=4, Sicherung durch Koronarographie n=2). Bei vier Patienten bestand ein erworbener Herzklappenfehler. Bei einem Patienten lag eine hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie vor. Bei vier Patienten fand sich eine Ventrikelfunktionsstörung im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie. Bei weiteren vier Patienten war früher eine Herzoperation erfolgt (zwei Mitralkommissurotomien, eine aorto-koronare Bypass-Operation und eine Aortenprothesenimplantation). 14 Patienten hatten eine arterielle Hypertonie.

Die Mittelwerte der einzelnen elektrophysiologischen Befunde sind in Tab.1 wiedergegeben. Bei Berücksichtigung der üblichen oberen Normgrenzen lagen nur die Mittelwerte einzelner Parameter oberhalb des Normalbereiches. Zumindestens einer dieser Parameter war bei 74 der 92 Patienten (80,4 %) pathologisch, wobei als pathologisch definiert wurden: Minimale Herzfrequenz unter 45/min, A-H $\geq$ 120 ms, H-V $\geq$ 60 ms, maximale Sinusknotenerholungszeit $\geq$ 1400 ms, maximale frequenzkorrigierte Sinusknotenerholungszeit

➤ 475 ms, Erholungszeit eines Ersatzrhythmus ➤ 1400 ms, sogenannte Gesamterholungszeit des Sinusknotens ➤ 1,39, kalkulierte sinu-atriale Leitungszeit ➤ 120 ms, chaotisches Muster bei programmierter Einzelstimulation des Vorhofes, Wenckebach im AV-Knoten bei einer Stimulationsfrequenz von $\leq$ 100/min, Block distal His bei Spontanrhythmus oder während hochfrequenter Stimulation mit Stimulationsfrequenzen unterhalb 180/min, 1:1 Überleitung im AV-Knoten über 200/min. (2,3,5,6)

Da durch den bloßen Nachweis eines pathologischen Wertes noch keine ausreichende Erklärung für eine Synkope gegeben ist, wurden die einzelnen Kriterien rigider gestaltet (Tab. 2). 39 der 92 Patienten (42 %) hatten auf diese Weise definierte pathologische Werte. Am häufigsten wurde (bei Berücksichtigung des großen Anteils von Patienten mit Sinusknotendysfunktion verständlich) der untere Grenzwert für die minimale Herzfrequenz unterschritten (n=25). 13 Patienten hatten im Langzeit-EKG bisher nicht dokumentierte AV-Blockierungen. Eine spontane Blockierung im AV-Knoten während der His-Bündelelektrographie kam nur bei zwei Patienten vor. Blockierungen im AV-Knoten bei Stimulationsfrequenzen von 80 oder 100/min ließen sich bei vier bzw. zehn Patienten beobachten; die HV-Zeit war in neun Fällen über 75 ms verlängert, während Blockierungen distal des His'schen Bündels bei Stimulationsfrequenzen von 160/min oder weniger nicht beobachtet wurden. Eine Sinusknotenerholungszeit von mehr als 3000 ms wurde lediglich bei fünf Patienten beobachtet. Wurde dagegen eine Sinusknotenerholungszeit von 2000 ms als oberer Grenzwert angesehen, stieg die Zahl der pathologischen Befunde auf 17 an. Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen pathologische Werte gefunden wurden, erhöhte sich durch Erniedrigung des oberen Grenzwertes der Sinusknotenerholungszeit jedoch lediglich von 39 auf 41, da bei den restlichen Patienten bereits die minimale Herzfrequenz pathologisch war.

48 Patienten erhielten einen Schrittmacher (Tab. 1). In 35 Fällen war die Indikation auf Grund der klinischen und elektrophysiologischen Befunde befürwortet worden; in 6 Fällen war eine relative Indikation wegen grenzwertiger Befunde gestellt worden, während in sieben Fällen eine Schrittmacher-Implantation nicht für indiziert gehalten wurden. Diese erfolgte jedoch entweder sofort oder später in anderen Kliniken, da von Seiten der

behandelnden Kollegen keine alternative Therapieform gesehen wurden. Dagegen war nur in fünf von 44 Patienten, die keinen Schrittmacher erhielten, eine relative Indikation ausgesprochen worden. Das Alter der Patienten mit Schrittmacher ($58,3 \pm 12,9$ Jahre) war deutlich höher als dasjenige der Patienten ohne Schrittmacher ($48,9 \pm 15,6$ Jahre).

Langzeitbeobachtung

Bei 85 Patienten (91,3 %) waren Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf zu erhalten (Tab. 3). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug $56 \pm 17,1$ Monate. 72 der 85 Patienten (84,7 %) lebten am Ende der Nachbeobachtung. Ein Patient (Schrittmacher; Zustand nach Hinterwandinfarkt; H-V Zeit maximal 112 ms; Rechts- und Linksschenkelblock im Wechsel; 67 Jahre alt) war plötzlich und unerwartet verstorben, während neun Patienten an Herzinsuffizienz verstorben waren. Fünf dieser Patienten litten an einer koronaren Herzkrankheit, in drei dieser Fälle mit früherem Infarkt, zwei hatten einen Diabetes mellitus, und ein Patient hatte zerebrale Durchblutungsstörungen; das Alter dieser Patienten betrug $61 \pm 13,8$ Jahre. Einer dieser Patienten hatte sowohl ventrikuläre Tachykardien als auch eine ausgeprägte Sinusknotenfunktionsstörung und erhielt daher einen Schrittmacher. In drei Fällen (3,3%) lag ein nicht-kardialer Tod vor (Leukämie, Suizid, Oberschenkelhalsbruch).

Sieben Patienten gingen der Nachbeobachtung verloren. Das mittlere Alter war mit $40,9 \pm 17,2$ Jahren deutlich niedriger als im Gesamtkollektiv. Drei dieser Patienten hatten einen Schrittmacher erhalten; zwei wiesen salvenförmige ventrikuläre Extrasystolen auf, eine Patientin hatte ein LGL-Syndrom und in einem Fall lagen Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie vor. Fünf dieser Patienten waren verzogen oder ausgewandert.

18 Patienten (19,6 %) klagten weiterhin über Synkopen. Dagegen waren 54 Patienten (58,7%) während der Nachbeobachtungszeit beschwerdefrei. In vier Fällen waren keine verlässlichen Angaben zu erhalten, während in 16 Fällen wegen Todes oder da die Patienten der Verlaufbeobachtung verlorengegangen

waren, keine Informationen erhältlich waren. Ein Patient berichtete, daß diese Anfälle etwa einmal pro Woche auftraten, acht Patienten einmal pro Jahr, während die restlichen Patienten angaben, daß die Anfälle weniger als einmal pro Jahr während der Nachbeobachtungszeit aufgetreten seien. Die Häufigkeit, mit der Synkopen auftraten, war bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion, atrioventrikulären oder intraventrikulären Leitungsstörungen nicht unterschiedlich.

Am Ende der Nachbeobachtung klagten vier von 35 Patienten (11,4%) mit Schrittmacher und 14 von 37 Patienten (37,8%) ohne Schrittmacher über weiterhin auftretende Synkopen. Dagegen waren 31 von 35 Patienten (88,6%) mit Schrittmacher, jedoch nur 23 von 37 Patienten (62,2%) ohne Schrittmachertherapie frei von Synkopen. Ohne Schrittmacher gaben bei der Nachbeobachtung sechs von 15 Patienten (40%) mit Sinusknotendysfunktion und drei von 12 Patienten (25 %) mit atrio-ventrikulären oder intraventrikulären Blockierungen weiterhin Synkopen an. Mit Schrittmacher berichteten drei von 22 Patienten (13,6%) mit Sinusknotendysfunktion von Synkopen. Nur in einem Fall fand sich eine Verlängerung der Sinusknotenerholungszeit auf 2130 ms, in einem zweiten Fall bestand vor Schrittmacherimplantation eine intermittierende Sinusbradykarde von minimal 35/min. Dagegen waren alle Patienten mit atrioventrikulären und/oder intraventrikulären Leitungsstörungen, die einen Schrittmacher erhielten, beschwerdefrei. Einer der acht Patienten mit ventrikulären Tachykardien starb an den Folgen einer Herzinsuffizienz; ein weiterer Patient hatte Synkopen. Nur zwei von 31 Patienten, bei denen eine eindeutige oder relative Schrittmacherindikation ausgesprochen worden war und von denen Angaben zum weiteren Verlauf vorlagen, hatten weiterhin Synkopen. Dagegen traten bei 15 von 38 Patienten, bei denen die elektrokardiographischen und elektrophysiologischen Befunde keine ausreichende Erklärung für die Synkopen ergeben hatten, weiterhin Synkopen auf.

Die Prognose war bei Patienten mit und ohne Schrittmachertherapie unterschiedlich (Abbildung 1). Acht der 48 Patienten (16,7%) mit Schrittmacher waren aus kardialer Ursache verstorben, dagegen nur ein Patient ohne Schrittmacher ($P < 0,05$). Ein plötzlicher Todesfall kam in der Gruppe mit Schrittmachertherapie vor. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug bei Patienten mit Schrittmacher $54 \pm 17,6$ Monate, bei denjenigen ohne Schrittmacher $58 \pm 16,3$ Monate.

Die Überlebenskurven für beide Patientengruppen sind in Abbildung 2 dargestellt. Nach Ablauf von 2 Jahren war die Überlebensrate bei Patienten mit oder ohne Schrittmacher mit 98% identisch; nach 4 Jahren lebten 94% der Patienten ohne Schrittmacher und 80% der Patienten mit Schrittmacher. Am Ende der Nachbeobachtung lebten noch 94% der Patienten ohne Schrittmacher, dagegen nur 70% der Patienten mit Schrittmacher. Die gefundenen Unterschiede waren weder im Breslow Test noch im Mantel-Cox Test signifikant.

Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die elektrokardiographischen und elektrophysiologischen Befunde sowie den Krankheitsverlauf von 92 konsekutiven Patienten, die von 1974 bis 1977 wegen Synkopen zur weiteren diagnostischen Klärung vorgestellt wurden und bei denen eine His-Bündel-Elektrographie erfolgte, retrospektiv zu analysieren. Es handelte sich um ein selektiertes Patientengut mit der verbindenden Symptomatik "Synkope". Im Vergleich zu anderen Berichten bei Patienten mit Synkopen oder Schrittmacher waren die Patienten mit $54 \pm 14,7$ Jahren wesentlich jünger. In der Mehrzahl der Studien lag der Altersdurchschnitt bei 66 bis 75 Jahren (7,8,9). Dies kann als Hinweis gewertet werden, daß es sich möglicherweise um Patienten in einem früheren Stadium ihrer Erkrankung handelte. Eine im Hinblick auf das Alter ähnliche Patientengruppe (mittleres Alter 57 Jahre) mit Synkopen oder Schwindel untersuchten Clark u. Mitarb. (10) mit Langzeit-EKG.

Die Mehrzahl der Patienten dieser Studie hatte eine Sinusknotendysfunktion ($n=43$), während der Anteil der Patienten mit atrioventrikulären oder intraventrikulären Erregungsleitungsstörungen ($n=32$) geringer war. Das relative Überwiegen der Patienten mit Sinusknotendysfunktion ist dadurch zu erklären, daß Patienten mit höhergradigen atrio-ventrikulären Leitungsstörungen ausgeschlossen wurden, wenn diese bereits vorher dokumentiert worden waren.

Eine Vielzahl von Mechanismen kann für die Entstehung von Synkopen verantwortlich gemacht werden (11,12,13,14,15,16,17,18,19). Neben vaskulären und neurologischen Ursachen kommen als kardiale Ursachen, - abgesehen von Herzklappenfehlern oder hypertrophischen Kardiomyopathien-, bevorzugt bradykarde oder tachykarde Rhythmusstörungen in Frage. Durch die heute verbesserten therapeutischen Möglichkeiten (Elektrostimulation des Herzens,

medikamentöse oder operative antiarrhythmische Therapie) kommt der differentialdiagnostischen Klärung eine besondere Bedeutung zu.

Die Prognose von Patienten mit Synkopen in der Anamnese ist trotz zahlreicher Untersuchungen wenig bekannt. Sie wurde oft als ungünstig angesehen (11,20,21,22). Beobachtungen aus der Zeit vor Entwicklung implantierbarer Schrittmacher sind jedoch insofern nicht repräsentativ für die heutige Situation, als es sich hierbei überwiegend um Patienten handelte, bei denen mit Hilfe üblicher EKG-Registrierverfahren bereits ein höhergradiger AV-Block nachgewiesen werden konnte (22,23,24,25,26). Spätere Untersuchungen wurden demgegenüber in der Mehrzahl der Fälle bei Patienten durchgeführt, bei denen bereits ein Schrittmacher implantiert worden war (27,28,29,30,31,32). Während bei Patienten mit dokumentierten höhergradigen AV-Blockierungen und Synkopen die Indikation zur Schrittmacherimplantation unbestritten ist (1), stellen diejenigen Patienten ein Problem dar, die ebenfalls Synkopen berichten, bei denen aber zunächst (nach Ausschluß anderer Ursachen!) keine bradykarde oder tachykarde Rhythmusstörung als Ursache identifiziert werden kann. In dieser Situation besteht oft Zweifel, ob bereits ein abnormer Befund im EKG, der noch keine ausreichende Erklärung für eine Synkope abgibt, als Grundlage für eine Schrittmacherimplantation angesehen werden soll. Eine andere Frage ist, inwieweit invasive elektrophysiologische Untersuchungen einen Beitrag zu einer gezielteren Indikationsstellung liefern können. Zudem ist der natürliche Verlauf bei Patienten, bei denen diese Untersuchungen keine Erklärung für die angegebenen Synkopen ergaben, unbekannt.

Auf Grund des intermittierenden Charakters von Synkopen ist es nicht verwunderlich, daß das Ruhe-EKG nur selten einen eindeutigen Befund ergibt. Jedoch auch während einer Langzeitregistrierung treten oft keine Beschwerden auf, so daß eine zeitliche Korrelation zwischen Beschwerden und elektrokardiographischem Befund nur selten gelingt (10). In dieser Situation erhofft man sich von invasiven Untersuchungen weitere Aufschlüsse. Der Beitrag, den eine invasive elektrophysiologische Untersuchung zur Klärung von Synkopen liefern kann, ist umstritten. Von Leitner und Meyer (33, 34) beobachteten bei 39 von 50 Patienten mit Bewußtlosigkeit in der Anamnese pathologische Befunde wie Block im AV-Knoten bei einer Stimulationsfrequenz ≤ 110 /min, Verlängerung des H-V Intervals um mehr als 10 % über die Norm, Sinusknoten-

erholungszeit $> 1500\text{ms}$, höhergradige Blockierungen distal des AV-Knotens bei Stimulationsfrequenzen $\leq 150/\text{min}$. sowie reproduzierbar auslösbare Reentry-tachykardien mit Kammerfrequenzen $> 150/\text{min}$. Brandenburg et al. (35) berichteten, daß sie bei 59 von 92 Patienten (64%) eine wahrscheinliche Ursache für eine Synkope fanden. Die häufigste Ursache war eine Leitungsstörung im His-Purkinje System ($n=14$), gefolgt von einem hypersensitiven Karotissinussyndrom ($n=11$), Hypervagotonie ($n=10$), ventrikulären Arrhythmien ($n=10$), supraventrikulären Tachykardien ($n=9$) und Sinusknotendysfunktion ($n=5$). In einer früheren eigenen Untersuchung (36) wurden bei Patienten mit intraventrikulären Blockierungen und einer H-V Zeit $\geq 70\text{ms}$ signifikant häufiger Synkopen beobachtet als bei Patienten mit einer H-V Zeit $< 70\text{ms}$. 74 von 92 (80,4%) Patienten der vorliegenden Untersuchung die mit der einheitlichen Symptomatik "Synkope" untersucht wurden, wiesen zwar ebenfalls einen oder mehrere pathologische elektrokardiographische oder elektrophysiologische Befunde auf. Ohne Berücksichtigung der minimalen jemals elektrokardiographisch erfaßten spontanen Herzfrequenz lagen dagegen nur bei 73% der Patienten ein oder mehrere Parameter im pathologischen Bereich. Der bloße Nachweis eines pathologischen Wertes liefert jedoch noch keine ausreichende Erklärung für eine Synkope. Hierzu ist vielmehr ein bestimmtes Ausmaß der Funktionsstörung notwendig. Berücksichtigt man dies durch Auswahl rigiderer Kriterien (Tab. 2), so waren nur noch bei 39 Patienten (42%) Befunde zu erheben, deren Ausmaß eine Beziehung zu Synkopen möglich erscheinen läßt. Die invasiven elektrophysiologischen Befunde alleine (ohne den elektrokardiographischen Befund im Langzeit-EKG) waren sogar nur bei 33 Patienten oberhalb der angelegten Grenzen.

Die niedrige Quote positiver Befunde scheint nur eine geringe Bedeutung elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren für die Klärung von Synkopen zu ergeben. Dies kann zum einen auf einer tatsächlichen Unempfindlichkeit dieser Techniken in der Aufdeckung abnormer elektrophysiologischer Eigenschaften oder auf dem nur intermittierenden Charakter bradykarder Arrhythmien beruhen. Zweitens können die berichteten Synkopen bei einem Teil der Patienten auf anderen vorübergehenden, nicht mit Rhythmusstörungen zusammenhängenden Mechanismen beruhen. Für den passageren Charakter dieser im Einzelnen nachträglich nicht immer erklärbaren Störungen spricht die Beobachtung, daß bei der Hälfte der Patienten, die keinen Schrittmacher erhielten, selbst bei mehrjähriger Nachbeobachtung keine Synkopen mehr auftraten. Zudem läßt sich die kardiovaskuläre Genese von Synkopen trotz

sorgfältiger Anamnese und Untersuchung nicht immer eindeutig belegen. Wenn ein Patient einen abnormen EKG-Befund aufweist, liegt zunächst einmal der Verdacht nahe, daß eine bradykarde Rhythmusstörung verantwortlich sein dürfte. In dieser Situation sollte zwar immer ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Beschwerden und elektrographischem Befund angestrebt werden, dies gelingt jedoch nur selten (10). Drittens könnte die Art der elektrophysiologischen Testverfahren (hochfrequente und programmierte Vorhofstimulation und Ableitung von His-Bündel-Potentialen) für die niedrige Sensitivität verantwortlich sein, da insbesondere ventrikuläre Tachyarrhythmien hiermit nur in äußerst seltenen Fällen induziert werden (37). Ventrikuläre Tachykardien stellen jedoch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, insbesondere nach Infarkt eine häufige Ursache für Synkopen dar (38). Es ist daher möglich, daß durch andere Stimulationstechniken wie der programmierten Ventrikelstimulation eine größere Zahl pathologischer Befunde zu erheben gewesen wäre.

Die Entscheidung zur Implantation eines Schrittmachers erfolgte in der vorliegenden Untersuchung nach klinischen Gesichtspunkten, die einerseits die nicht-invasiven Befunde, andererseits die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung berücksichtigten. Entsprechend erhielten alle Patienten, bei denen eine Empfehlung zur Implantation ausgesprochen wurden, einen Schrittmacher (Tab. 1). Umgekehrt wurde nur bei 7 von 46 Patienten, bei denen keine Schrittmacherindikation ausgesprochen wurde, ein Schrittmacher implantiert.

Die Langzeitbeobachtung von 85 Patienten, von denen ausreichende Information erhalten werden konnten, ergab in der Mehrzahl der Fälle im Gegensatz zu früheren Angaben der Literatur (11,20,21,22) einen gutartigen Verlauf. Entgegen den Erwartungen verstarb nur ein Patient (mit Schrittmacher) plötzlich, wohingegen 12 Patienten nicht-plötzlich aus kardialer ($n=9$) oder nicht-kardialer Ursache ($n=3$) starben. Die Mortalität von Patienten mit Schrittmacher war deutlich höher als bei denjenigen ohne Schrittmachertherapie, wobei Patienten mit Schrittmacher älter als Patienten ohne Schrittmacher waren. Die Analyse der Überlebenskurven (Abb.2) ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Keiner dieser Todesfälle ereignete sich als Folge einer bradykarden Arrhythmie oder einer Schrittmacherdysfunktion. Die Prognose hing wesentlich von der

zugrundeliegenden Erkrankung ab, wobei die Herzinsuffizienz die entscheidende Rolle spielte. Dies konnte auch in einer früheren Verlaufsbeobachtung von Patienten mit intraventrikulären Blockierungen gezeigt werden. Hier kam der H-V Zeit eine prognostische Bedeutung zu: Die Mortalität war in der Gruppe mit normaler H-V Zeit am geringsten, in der mit deutlich verlängerter H-V Zeit am höchsten. Soweit es sich um sicher kardiale Todesfälle handelte, verstarben 10 von 15 Patienten an einer Herzinsuffizienz (36). Dies entspricht anderen Beobachtungen bei Patienten mit Schrittmacher wegen bradykarder Rhythmusstörungen, bei denen die Mehrzahl der kardiovaskulären Todesfälle zu Lasten der Herzinsuffizienz ging (1,9,,31,36). Dagegen berichtete Johansson (11), daß etwa 40% der Todesfälle vor der Schrittmacherära im Rahmen eines synkopalen Anfalles erfolgten. Bemerkenswert ist vor allem, daß bei den eigenen 92 Patienten mit Synkopen nur einmal ein akuter Herztod eintrat, der sich zudem trotz Schrittmachertherapie ereignete. In welchem Ausmaß durch die Implantation eines Schrittmachers das Auftreten eines akuten Herztodes vermieden wurde, läßt sich nicht feststellen. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die Beobachtung, daß auch bei denjenigen Patienten, bei denen kein Schrittmacher implantiert wurde, kein akuter Herztodesfall auftrat, obwohl bei 14 von 37 Patienten (38%) später wieder Synkopen auftraten.

Ähnlich lange Verlaufsbeobachtungen eines vergleichbaren Patientenkollektivs liegen bisher nicht vor. Von anderen Untersuchungen unterscheiden sich die in die vorliegende Studie aufgenommenen Patienten durch die verbindende Symptomatik "Synkope" und die Tatsache, daß alle Patienten, bei denen bereits das Ruhe-EKG höhergradige AV-Blockierungen ergab, ausgeschlossen wurden. Zudem wurden die Patienten wesentlich länger nachbeobachtet als in der Mehrzahl der Untersuchungen zum Krankheitsverlauf von Patienten mit oder ohne Schrittmachertherapie.

Im Gegensatz zur schlechteren, auf eine ernstere Grundkrankheit zu beziehenden Prognose wurde die Symptomatik bei den Patienten, die einen Schrittmacher erhielten, nachhaltiger gebessert als bei denjenigen ohne Schrittmacher. Dennoch traten selbst bei Patienten ohne Schrittmachertherapie in 62% der Fälle keine Synkopen mehr auf. Dies weist auf die nicht zu unterschätzende Neigung von Synkopen zu Remissionen hin. Letzlich läßt sich aber nicht ausschließen, daß auch bei Patienten mit Schrittmacher die

Beschwerden zumindestens in Einzelfällen spontan abgeklungen sind. Da sich letztere aber durch das Ausmaß und die Art der elektrokardiographischen und elektrophysiologischen Befunde von den Patienten ohne Schrittmacher unterscheiden, ist anzunehmen, daß bei ihnen tatsächlich ein therapeutischer Nutzen vorliegt. Durch die Voruntersuchungen könnten diejenige Patienten ohne Schrittmacher entlassen worden sein, bei denen eine bradykarde Rhythmusstörung als Ursache für die Synkope unwahrscheinlich war.

Aus den vorliegenden Befunden lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

- (1) Nicht-invasive und invasive Untersuchungsverfahren sind nicht immer in der Lage, die Ursache von Synkopen zu klären.
- (2) Die Schrittmachertherapie ist in der Lage, bei gezielter Indikationsstellung Synkopen vorzubeugen; auffallend ist jedoch eine große Neigung zu Remissionen bei nicht-behandelten Patienten.
- (3) Trotz gezielter Indikation zur Schrittmacherimplantation ergibt sich bei Patienten unter Schrittmachertherapie eine (statistisch nicht zu sichernde) höhere Mortalität als Ausdruck einer ernsteren Grunderkrankung.
- (4) Patienten, bei denen nach gezielter elektrokardiographischer und elektrophysiologischer Diagnostik keine Notwendigkeit zur Implantation eines Schrittmacher gesehen wurde, haben quoad vitam eine gute Prognose; teilweise treten jedoch noch Synkopen auf, deren Mechanismus unklar bleibt.
- (5) Neben bradykarden Herzrhythmusstörungen sollten andere Mechanismen, insbesondere tachykarde Rhythmusstörungen als Ursache von Synkopen durch entsprechende Untersuchungstechniken berücksichtigt werden.

Tabelle 1. Klinische und elektrophysiologische Befunde

	Alle Patienten (n= 92)			Patienten mit SM (n=48)			Patienten ohne SM (n=44)		
Alter	53,8	+	14,7	58,3	+	12,9	48,9	+	15,6
<u>Grundleiden</u>									
Koronare Herzkrankheit	2			2			0		
Angina pectoris	14			11			3		
Zustand nach Infarkt	4			1			3		
Vitium	4			1			3		
Dilatative Kardiomyop.	4			1			3		
HOCM	1			1			0		
Z.nach Herzoperation	4			2			2		
Hypertonie	14			10			4		
Karotissinus-Syndrom	1			1			0		
WPW	2			0			2		
LGL	1			0			1		
<u>Rhythmusdiagnose</u>									
Sinusknotendysfunktion	43			27			16		
AV- oder IV- Block	32			18			14		
-AV Block II° Typ 1	5			3(+RSB/LAH)			2		
-AV Block II° Typ 2	4			3(+LAH)			1		
-AV Block III°	4			4			0		
-Bifasikulärer Block	11			8			3		
-RSB od. LSB od. LAH	8			0			8		
Vorhofflimmern	6			0			6		
Supraventr.Tachykardien	1			0			1		
Ventrikuläre Tachykardien	8(3 mit SKD)			3(mit SKD)			5		
Ventrikuläre Extrasyst.	2			0			2		
<u>Elektrophysiologische Befunde</u>									
Minimale Herzfrequenz	40,6	+	6,4	38,9	+	5,9	43,6	+	6,4/ms
PA	29,7	+	10,6	29,7	+	11,5	29,8	+	9,9 ms
QRS	0,1	+	0,03	0,1	+	0,03	0,11	+	0,1 se
HRA-A	29,4	+	11,4	28,3	+	12,6	30,6	+	10,2 ms
AH	103,6	+	43,3	103,8	+	33,5	103,4	+	51,1 ms
HV	52,2	+	16,1	59,3	+	18,6	45,2	+	8,7 ms
spont. Periodendauer	960,1	+	259,7	986,4	+	285,6	930,1	+	226,2 ms
SNRTmax	1629,3	+	918,7	1854,1	+	1128,5	1381,4	+	521,1 ms
CSNRTmax	661,3	+	775,9	860,4	+	962,0	441,8	+	407,9 ms
Gesamterholungszeit(SK)	1,37	+	0,4	1,45	+	0,4	1,29	+	0,3
SACT	112,1	+	36,6	112,4	+	42,9	111,7	+	26,4 ms
RT Ersatzrhythmus	3144,3	+	1965,9	3291,7	+	2110,8	2260,0	+	ms
Spont.SNRT (bei His)	1,55	+	0,9	2,11	+	0,10	0,99	+	0,22s
Spont.SNRT(im Ruhe-EKG)	1,43	+	0,40	1,55	+	0,49	1,20	+	s
<u>Schrittmacher-Indikation auf Grund der invasiven elektrophysiol. Untersuchungen</u>									
Ja	35(38,0%)			35(72,9%)			0		
Relative Indikation	11(12,0%)			6(12,5%)			5(11,4%)		
Nein	46(50,0%)			7(14,6%)			39(88,6%)		

Abkürzungen: AV=Atrio-Ventrikulär; CSNRT=Korrigierte Sinusknotenerholungszeit (corrected sinus node recovery time); IV=Intraventrikulär; HOCM=Hypertrophische obstruktive Cardiomyopathie; LSB=Linksschenkelblock; LAH=Links-anteriorer Hemiblock; LGL=Lown-Ganong-Levine Syndrom; RSB=Rechtsschenkelblock; RT=Erholungszeit(recovery time); SACT=Sinu-atriale Leitungszeit(sinoatrial conduction time); SKD=Sinusknotendysfunktion; SNRT=Sinusknotenerholungszeit; SM=Schrittmacher; WPW=Wolff-Parkinson-White Syndrom.

Tab.2. Pathologische elektrokardiographische und elektrophysiologische Befunde

	48 Patienten mit SM	44 Patienten ohne SM
davon 1 oder mehrere pathol. Befunde	n = 29 (31)	n = 10
Spontane Freq. ≤ 40 /min	n = 19	n = 6
Spontaner Block im AV-Knoten bei His	n = 1	n = 1
Wenckebach im AV-Knoten bei Stimulation (80/min)	n = 2	n = 2
Wenckebach im AV-Knoten bei Stimulation(100/min)	n = 6	n = 4
HV ≥ 75 ms	n = 9	n = 0
SNRTmax ≥ 3000 ms	n = 4	n = 1
(SNRTmax ≥ 2000 ms)	(n = 14)	(n = 3)
Erholungszeit Ersatz- rhythmus ≥ 3000 ms	n = 3	n = 0
Gesamterholungszeit SK $\geq 2,00$	n = 3	n = 2
Spontane SNRT ≥ 3000 ms	n = 1	n = 0
Abkürzungen: vgl. Tabelle 1		

Tabelle 3 . Ergebnisse der Nachuntersuchung

	Alle Patienten (n=92)	Pat.mit SM (n=48)	Pat.ohne SM (n=44)
<u>Nachuntersuchung</u>			
Lebend	72(78,3%)	35(72,9%)	37(84,1%)
Akuter Herztod	1(1,1%)	1(2,1%)	0
Kardialer Tod	9(9,8%)	8(16,7%)	1(2,3%)
Nicht-kardialer Tod	3(3,3%)	1(2,1%)	2(4,5%)
keine Information	7(7,7%)	3(6,3%)	4(9,1%)
<u>Synkopen</u>			
Weiterhin	18(19.6%)	4(8.3%)	14(31.8%)
Nicht mehr	54(58,7%)	31(64,6%)	23(52,3%)
Keine Angabe	20(21,7%)	13(27,1%)	7(15,9%)
<u>Häufigkeit von Synkopen</u>			
Nicht mehr	54(58,7%)	31(64,6%)	23(52,3%)
1 / Woche	1(1.1%)	0	1(2,3%)
1 / Jahr	8(8,7%)	1(2,1%)	7(15,9%)
< 1 / Jahr	6(6,5%)	3(6,2%)	3(6,8%)
Keine Angabe	23(25,0%)	13(27,1%)	10(22,7%)

Literatur

1. Seipel, L., G. Pietrek, R. Körfer, F. Loogen: Prognose nach Schrittmacher-implantation. Internist 181:21-24, 1977
2. Seipel, L.: His-Bündel-Elektrographie und intrakardiale Stimulation. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978
3. Narula, O. S., P. Samet, R. P. Javier: Significance of the sinus-node recovery time. Circulation 45:140-158, 1972
4. Strauss, H. C., A. L. Saroff, J. T. Bigger Jr, E. G. V. Ghardina: Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. Presentation of data and critical review of the literature. Circulation 47:86-93, 1973
5. Breithardt, G., L. Seipel, F. Loogen: Sinus node recovery time and calculated sinoatrial conduction time in normal subjects and patients with sinus node dysfunction. Circulation 56:43-50, 1977
6. Breithardt, G., L. Seipel, E. Wiebringhaus, C. Leuner: Diagnostische Wertigkeit verschiedener Parameter der Sinusknotenfunktion. Z. Kardiol. 68:382-389, 1979
7. Amikam, S., J. Lener, N. Roguin, H. Peleg, E. Riss: Long-term survival of elderly patients after pacemaker implantation. Am. Heart J. 91:445-449, 1976
8. Stoney, W. S., F. E. Finger, W. C. Alford Jr, G. R. Burrus, R. A. Frist, C. S. Thomas Jr: The natural history of long-term cardiac pacing. Ann. Thorac. Surg. 23:550-554, 1977
9. Simon, A. B., A. E. Zlotog: Atrioventricular block: Natural history after permanent ventricular pacing. Am. J. Cardiol. 41:501-507, 1978
10. Clark, P. I., S. P. Glasser, E. S. Spoto: Arrhythmias detected by ambulatory monitoring. Lack of correlation with symptoms of dizziness and syncope. Chest 77:722-725, 1980
11. Johansson, B. W.: Adams-Stokes syndrome: A review and follow-up study of forty-two cases. Am. J. Cardiol. 11:76-93, 1961
12. Pomerantz, B., R. A. O'Rourke: The Stokes-Adams syndrome. Am. J. Med. 46:941-960, 1969
13. Scherf, D., C. Bornemann: The Stokes-Adams Syndrome. Cardiovasc. Clin. 2: 102-116, 1970
14. Wright Jr, K. E., H. D. McIntosh: Syncope: A review of pathophysiological mechanisms. Prog. Cardiovas. Dis. 13:580-594, 1971
15. Loogen, F., W. Krelhaus, L. Seipel: Kardial bedingte Bewußtseinsverluste. Med. Welt 26:432-438, 1975

16. Seipel, L., G. Breithardt, A. Both, F. Loogen: Die Ursachen von Synkopen beim Sinusknotensyndrom. *Intensivmed. Suppl*, 2. 2:37-40, 1976
17. Blömer, H., A. Wirtzfeld, W. Delius, H. Sebening: Das Sinusknoten-Syndrom. Perimed Verlag, 1977
18. Noble, R.J.: The patient with syncope. *JAMA* 237:1372-1376, 1977
19. Sterz, H.: Schwindel und Synkopen durch kardiovaskuläre Erkrankungen. *Internist* 22:340-347, 1981
20. Hanssen, P.: The incidence of auricular flutter and auricular fibrillation associated with complete auricular-ventricular dissociation. *Acta Med. Scandinav.* 136:112-121, 1949
21. Robertson, E.S., E.C. Mathews: Paroxysmal ventricular fibrillation producing Adams-Stokes syndrome. *Arch. Int. Med.* 90:320-346, 1952
22. Penton G.B., H. Miller, S.A. Levine: Some clinical features of complete heart block. *Circulation* 13:801-824, 1956
23. Wright, J.C., M.R. Hejtmancik, G.R. Herrmann, A.H. Shields: A clinical study of complete heart block. *Am Heart J.* 52:369-378, 1956
24. Rowe, J.C., P.O. White: Complete heart block: A follow-up study. *Ann. Intern. Med.* 49:260-275, 1957
25. Johansson, B.W.: Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med. Scan.* 180:Suppl 451:1-127, 1966
26. Edhag, O., A. Swahn: Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope, who were not treated with artificial pacemakers: A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta Med. Scand.* 200:457-463, 1976
27. Chardack, W.M., A.A. Gage, A.J. Federico, G. Schimert, W. Greatbatch: long-term treatment of heart block. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 9:105-135, 1966
28. Seremetis, M.G., V.C. deGuzman, W.S. Lyons, J.W. Peabody Jr: Cardiac pacemakers: Clinical experience with 289 patients. *Am. Heart J.* 85:739-748, 1973
29. Jensen, G., B. Sigurd, J. Meibom, E. Sandoe: Adams-Stokes syndrome caused by paroxysmal third-degree atrioventricular block. *Br. Heart J.* 35:516-520, 1973
30. Zion, M.M., P.E. Marchand, I.W.P. Onbel: Long-term prognosis after cardiac pacing in atrioventricular block. *Br. Heart J.* 35:359-364, 1973
31. Siddons, H.: Deaths in long-term paced patients. *Br. Heart J.* 36:1201-1209, 1974

32. Wohl, A.J., J. Laborde, J.M. Atkins, C.G. Blomqvist, C.B. Mullins: Prognosis of patients permanently paced for sick sinus syndrome. Arch.Intern.Med. 136: 406-408, 1976
33. v. Leitner, E.R., D. Andresen, V. Meyer: Untersuchung von Patienten mit unklaren Synkopen mittels Langzeit-EKG und His-Bündel-Elektrographie. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 43:382-383, 1977
34. v. Leitner, E.R., V. Meyer: His electrocardiogram during atrial stimulation in 50 patients with transient cerebral symptoms. Adv.Cardiol. 19:273-276, 1977
35. Brandenburg, R.O. Jr, D.R. Holmes Jr, G.O. Hartzler: The electrophysiologic assessment of patients with syncope (abstr.) Am.J.Cardiol. 47:433, 1981
36. Seipel, L., G. Breithardt, F. Loogen: Die prognostische Bedeutung der H-V-Zeit bei Patienten mit intraventrikulären Leitungsstörungen. Z.Kardiol. 68:61-70, 1979
37. Breithardt, G., L. Seipel, F. Loogen: Der akute Herztod. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 46:38-64, 1980
38. Borggrefe, M., G. Breithardt, H.L. Yeh, L. Seipel: Elektrophysiologische Befunde bei Patienten mit Synkopen nach Myokardinfarkt. (in Vorbereitung)

Langzeitbeobachtung von Patienten mit Synkopen

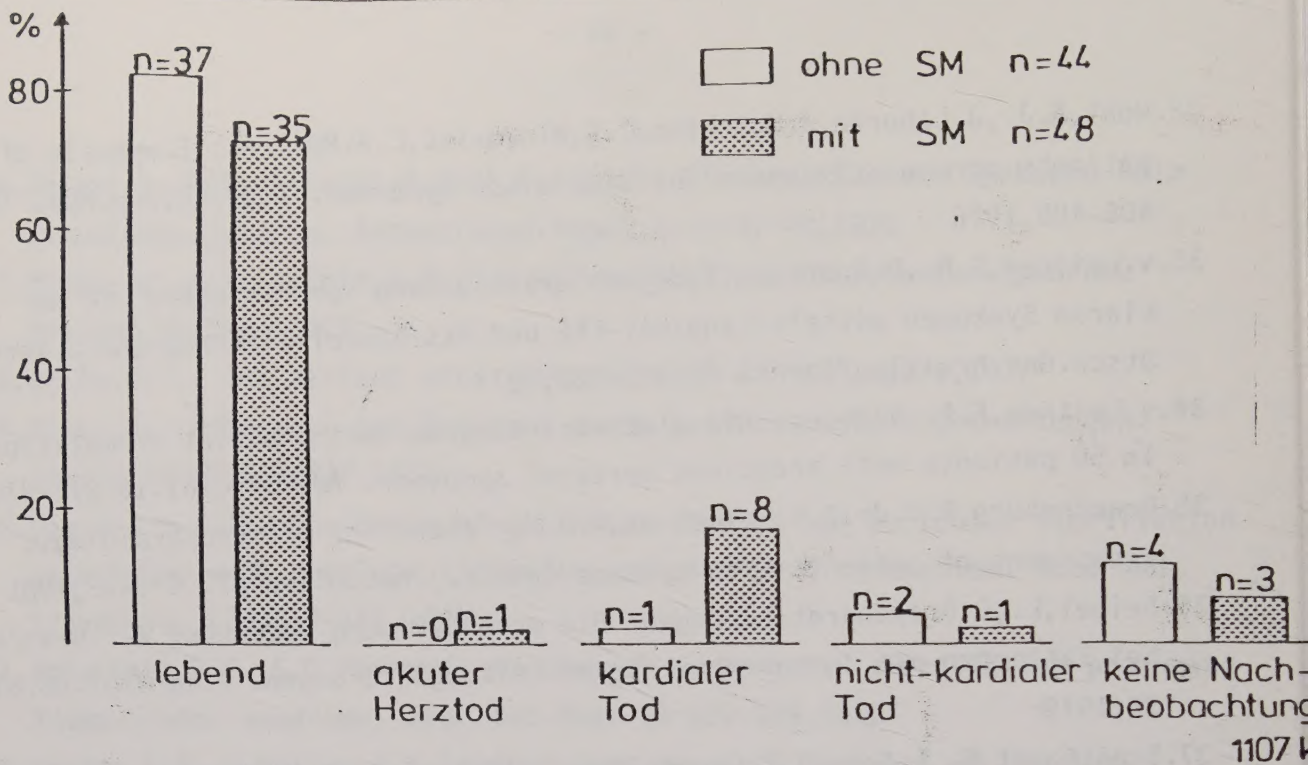


Abbildung 1.

Langzeitbeobachtung von Patienten mit Synkopen

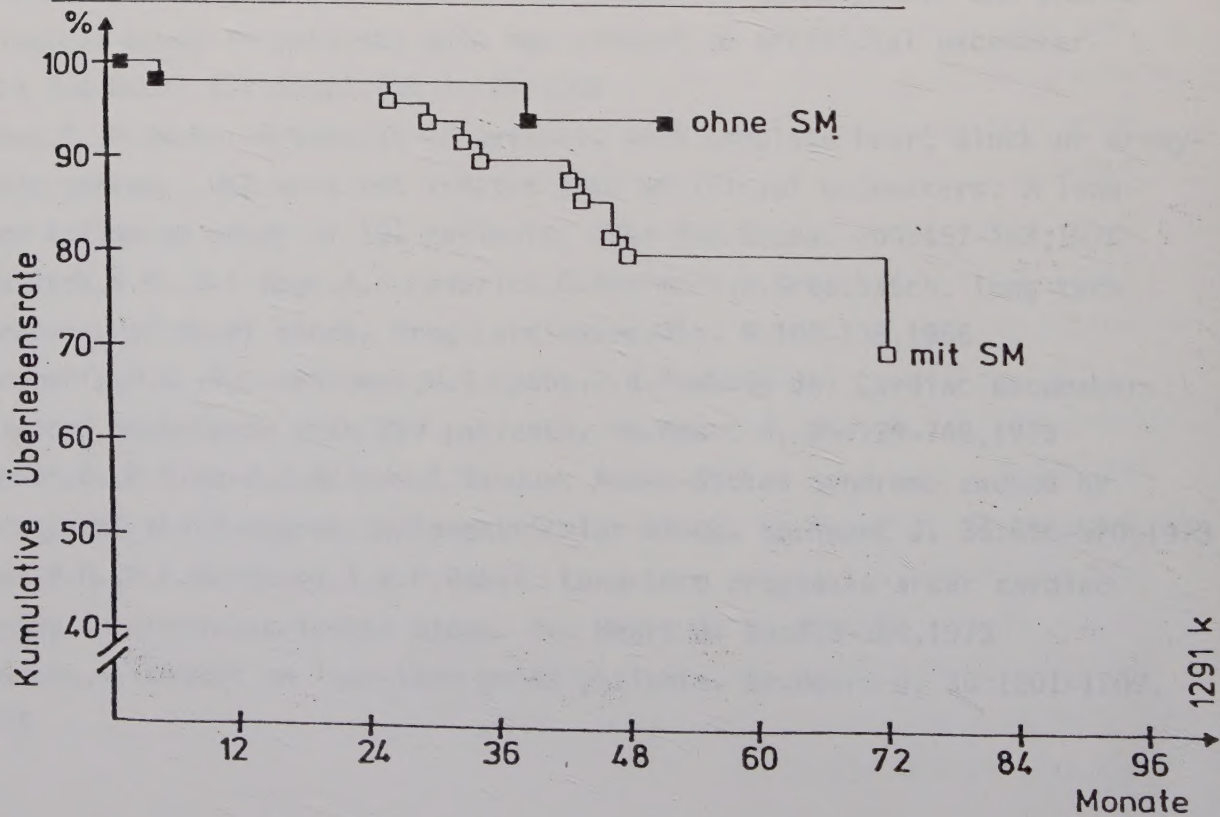


Abbildung 2.

LEBENS LAUF

Dr. YEH Hsiao Lin

Geboren: 4.1.1934

Studienerfahrungen:

- 1939-1945 Peter-Volksschule (Schanghai)
- 1945-1951 St. John's Gymnasium (Schanghai)
- 1951-1955 Schanghaier Chemikalisch-Technische Hochschule
- 1955-1956 Einladung als Dolmetscher einer Gruppe deutscher Ingenieuren
- 1956-1962 Schanghaier Chinesische Medizinische Hochschule

Arbeitserfahrungen:

- 1962-1965 Stationsarzt im Hypertonie-Institut vom Rei Jin Krankenhaus der Schanghaier 2. Medizinischen Hochschule
- 1965-1977 Stationsarzt in der Medizinischen Abteilung vom Rei Jin Krankenhaus der Schanghaier 2. Medizinischen Hochschule
Redakteur der Zeitschrift "Welt Medizin, Kardiologie" in der Chinesischen Medizinischen Gesellschaft
- 1978-1980.7 Oberarzt der Medizinischen Abteilung (Schwerpunkt Kardiologie) und der Kardiovaskulären Forschungsabteilung vom Rei Jin Krankenhaus
Priv.-Doz. der Inneren Medizin der Schanghaier 2. Medizinischen Hochschule
- 1980.9-1982.2 Forschungsstipendiat an der Universität Düsseldorf, Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinik B (Schwerpunkt Kardiologie)

